

N° 33

EXPÉRIENCES NOUVELLES

SUR

# LE DOSAGE

ET

LA PRODUCTION PHYSIOLOGIQUE  
DE L'URÉE

---

## THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Août 1883

Par Louis HUGOUNENQ

Préparateur de Chimie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

MONTPELLIER

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE BOEHM ET FILS

IMPRIMEURS DE LA GAZETTE HEBDOMADAIRE DES SCIENCES MÉDICALES

ÉDITEURS DU MONTPELLIER MÉDICAL, DE LA REVUE DES SCIENCES NATURELLES.

DE LA SOCIÉTÉ LANGUEDOCIENNE DE GÉOGRAPHIE.

1883

# PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. J. BENOIT \* ✚ ..... Doyen  
 CASTAN ..... }  
 COMBAL \* ..... } Assesseurs

## PROFESSEURS :

|                                                 |                                            |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Opérations et Appareils.....                    | MM. BOUISSON. O * ✚, Doy. H <sup>r</sup> . |
| Pathologie externe.....                         | BOYER *.                                   |
| Accouchements.....                              | DUMAS *.                                   |
| Clinique médicale.....                          | DUPRÉ * C ✚.                               |
| Anatomie.....                                   | BENOIT * ✚.                                |
| Clinique chirurgicale.....                      | COURTY *.                                  |
| Clinique médicale.....                          | COMBAL * ✚.                                |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses.... | CAVALIER *.                                |
| Physique médicale.....                          | MOITESSIER *.                              |
| Anatomie pathologique et Histologie.....        | ESTOR.                                     |
| Médecine légale et Toxicologie.....             | JAUMES                                     |
| Clinique chirurgicale.....                      | DUBRUEIL *.                                |
| Chimie médicale et Pharmacie.....               | ENGEL.                                     |
| Hygiène.....                                    | BERTIN-SANS.                               |
| Pathologie interne.....                         | CASTAN.                                    |
| Thérapeutique et Matière médicale.....          | GRASSET.                                   |
| Botanique et Histoire naturelle médicale.....   | PLANCHON * ✚.                              |
| Physiologie (Chargé du Cours).....              | L'ANNEGRACE,                               |

MARTINS (O \*) FONSSAGRIVES (O \*), Professeurs honoraires.

## CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUES ANNEXES:

|                                                   |             |
|---------------------------------------------------|-------------|
| Clinique des maladies des enfants.....            | MM. BATTLE. |
| Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.. | GAYRAUD.    |
| Clinique des maladies des vieillards.....         | HAMELIN.    |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

|                |              |              |
|----------------|--------------|--------------|
| MM. JACQUEMET. | MM. CARRIEU. | MM. MORIEZ.  |
| PECHOLIER.     | MAIRET.      | REGIMBEAU *. |
| GRYNFELTT.     | CHALOT.      | TÉDENAT.     |
| DE GIRARD.     | BIMAR.       | DUMAS fils.  |
| SERRE.         | L'ANNEGRACE. | BLAISE.      |
| ROUSTAN.       | MOSSÉ.       | VILLE.       |

M. F.-J. BLAISE, *Secrétaire.*

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. MOITESSIER, *président* ;  
 GRASSET, *professeur* ;  
 DE GIRARD, *agrégé* ;  
 VILLE, *agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ENGEL

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOITESSIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANCHON

A TOUS MES MAITRES

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553810\\_0105](https://archive.org/details/IA41553810_0105)

## INTRODUCTION

---

Ce travail n'est pas l'exposé complet d'une question très vaste qui, préoccupant à bon droit la physiologie normale et pathologique, a suscité bien des recherches et soulevé bien des discussions. Le chapitre de l'*Urée* est, dans tous les traités de chimie biologique, suivi d'une longue bibliographie qui indique à la fois l'importance et la difficulté de cette étude ; aussi ne faut-il pas s'étonner si ce chapitre est un de ceux qui comptent le plus de recherches entreprises et le moins de résultats acquis. Mon intention n'est pas de passer en revue chacun des mémoires que les différents auteurs ont publiés ; j'ai, au contraire, éliminé de ce travail tout ce qui a rapport aux variations pathologiques de l'urée dans les liquides de l'économie. Les recherches qui vont être exposées sont des recherches de physiologie pure, et c'est aux conditions normales de l'organisme qu'il faudra toujours en rapporter les résultats.

J'ai fait quelques expériences nouvelles dont l'idée et l'exécution me sont personnelles ; j'ai appliqué à des recherches que d'autres avaient poursuivies avant moi, une méthode que personne n'avait employée jusqu'ici ; enfin, j'ai essayé de réunir les résultats ainsi obtenus dans l'expression synthétique d'une loi.

Avant de critiquer les recherches des auteurs, il était naturel de soumettre leurs procédés d'analyse à une vérification expérimentale. J'ai comparé, dans la première partie de cette étude, les

deux méthodes analytiques les plus fréquemment usitées, j'ai constaté leur insuffisance quand il s'agit de recherches précises, et j'ai été assez heureux pour découvrir une nouvelle méthode, à laquelle j'ai demandé plus d'exactitude dans les résultats que de célérité dans l'exécution.

Dans la seconde partie, j'ai étudié le mode et le lieu de formation de l'urée dans l'économie ; j'ai institué quelques expériences destinées à m'éclairer sur le choix des théories émises ; je n'ai obtenu de ce côté, il faut le dire dès maintenant, que des résultats négatifs, mais je n'hésite pas à les produire parce qu'ils ne sont peut-être pas dépourvus d'un certain intérêt.

La dernière partie de ce travail est consacrée à l'étude des variations que l'alimentation normale fait subir à l'excrétion uréique quand on fait varier la quantité d'azote ingérée. J'ai adopté une méthode qui, à défaut d'autres avantages, a celui d'être exacte et de ne fournir que des résultats comparables.

Si je me suis trompé en concevant, comme je viens de l'indiquer, en réalisant, comme je l'exposerai bientôt, l'idée de ce travail, je réclame l'indulgence de mes Maîtres, comme m'étant trompé de bonne foi. Si au contraire la bienveillance de mes Juges reconnaissait quelque mérite dans l'idée première de cette modeste étude, c'est à l'inspiration et aux conseils de mon Maître, M. le professeur Engel, qu'il faudrait en reporter tout l'honneur.

---



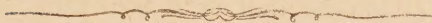
EXPÉRIENCES NOUVELLES

SUR LE

# LE DOSAGE

ET LA PRODUCTION PHYSIOLOGIQUE

DE L'URÉE



PREMIÈRE PARTIE.

DU DOSAGE DE L'URÉE.

## CHAPITRE PREMIER.

Liebig et Esbach.— Bunsen et Musculus.

Si on dresse la liste des principales méthodes proposées par les différents auteurs qui se sont occupés du dosage de l'urée, on s'aperçoit que, même dans une énumération incomplète, il ne faut pas faire figurer moins d'une trentaine de noms.

FOURCROY et VAUQUELIN (Ann. de Chimie, an VIII, tom. XXX, pag. 86).

PRÖUT (Ann. de Chimie et de Physique, 1819, tom. X, pag. 367).

DUMAS (Ann. de Chimie et de Physique, 1830, tom. XLIV, pag. 237).

LIEBIG (Ann. der Chemie und Pharm., tom. LXVIII, pag. 310).

E. W. DAVY (Philosoph. Magazine, 4<sup>e</sup> série, 1854).

BUNSEN (Ann. der Chemie und Pharm., tom. LXV, pag. 375).

KNOP (Chemische Centralblatt, 1860, pag. 258).

- GORUP-BESANEZ (Bull. de la Soc. Chim., 1863, pag. 421).  
MILLON (Comptes rendus, tom. XXVI).  
HEINTZ (Poggendorff's Annalen, tom. LXVI, pag. 114).  
RAGSKY.  
BOUCHARDAT (Thèse de Paris, 1869).  
LECONTE (Thèse de la Sorbonne, 1870).  
HUFNER (Journ. für praktische Chemie, nouvelle série, tom. III, 1871, pag. 1).  
GRÉHANT (Comptes rendus, 1872).  
BOYMONT (Thèse de l'École de Pharmacie, 1872).  
BOUCHARD (Tribune médicale, 22 janvier 1874).  
FENTON (Journ. of. Chem. Soc., 1874).  
ESBACH (Bull. de Thérapeutique, 1874, pag. 119).  
REGNARD, RUSSEL et WEST (Journ. of. Ch. Soc., 1875, pag. 749).  
MAGNIER DE LA SOURCE (Bull. de la Soc. Chim., 1874, tom. XXI, pag. 291).  
TICHBORNE, MUSCULUS (Journal de Pharm. d'Alsace-Lorraine, 1874).  
A. DUPRÉ (Journ. of. the Chem. Soc., mai 1877).  
FOSTER (Journ. of. the Chem. Soc., octobre 1878, pag. 471).  
YVON (Comptes rendus de la Soc. de Biol., décembre 1872, pag. 247).  
MÉHU (Comptes rendus, 1879).  
NOEL.  
MAUMENÉ.  
QUINQUAUD (*in* Monit. scientif. du D<sup>r</sup> Quesneville, 1881, pag. 641)<sup>1</sup>.

On pourrait dire que chacune de ces méthodes correspond à une nécessité spéciale de la clinique ou de l'expérimentation physiologique. Les uns n'ont eu pour but que de donner aux médecins un moyen commode et rapide d'apprécier un élément important du diagnostic ; d'autres ont voulu mettre entre les mains des physiologistes des méthodes plus rigoureuses, plus scientifiques.

Il semble que le choix des chimistes se soit partagé entre deux procédés qui, à divers titres, méritaient bien d'être distingués par eux.

<sup>1</sup> Presque tous les noms qui figurent sur cette liste ont été empruntés à l'article du D<sup>r</sup> Quinquaud, *in* *Moniteur scientifique*.

La méthode de Liebig a pour elle une simplicité relative; on s'en sert exclusivement en Angleterre et en Allemagne<sup>1</sup>; l'analyse volumétrique par l'hypobromite de soude, à l'aide du petit appareil d'Esbach, est en usage dans la plupart des laboratoires français; c'est la plus expéditive et l'une des plus exactes.

Tels sont les procédés fondamentaux auxquels on s'adresse de préférence quand on veut doser l'urée dans un liquide de l'organisme; aussi est-ce par une étude spéciale de chacune de ces deux méthodes qu'il convient de commencer ce chapitre.

Sans décrire ici le manuel opératoire, connu du reste de tout le monde, je dirai que j'ai suivi point par point les indications données par Neubauer et Vogel dans leur *Traité d'Urologie*, pour tout ce qui se rapporte au procédé de Liebig. Quant à la méthode d'Esbach, il est facile d'en trouver une bonne description dans les notices que l'auteur lui a consacrées (*Bulletin de Thérapeutique*).

On pesait à une balance de précision des quantités données d'urée sèche. Cette urée était neutre au papier de tournesol sensibilisé; elle se dissolvait entièrement dans l'alcool absolu bouillant, et ne laissait aucun résidu sur la lame de platine: on pouvait la considérer comme chimiquement pure, car elle ne contenait ni cyanate, ni carbonate d'ammoniaque, ni composé minéral<sup>2</sup>. L'échantillon pesé était ensuite dissous dans un certain

<sup>1</sup> J'ai exposé ailleurs (*Gaz. des Sc. méd.*, 5 mai 1883) comment la diversité des procédés employés en France, en Angleterre et en Allemagne, expliquait jusqu'à un certain point les divergences qui existent entre les résultats publiés par les auteurs de ces différents pays.

<sup>2</sup> Si je n'ai pas soumis l'urée à l'analyse élémentaire, c'est que les résultats fournis par ce genre d'exploration ne m'auraient donné aucun renseignement sur la pureté du produit. Le cyanate d'ammoniaque, qui constitue l'impureté la plus fréquente des échantillons d'urée, est isomère avec ce dernier corps; c'est assez dire que l'analyse élémentaire ne révèle aucune différence dans la constitution de leur molécule.

volume d'eau distillée ; sur les solutions de richesse exactement connue, on effectuait les dosages dont les résultats sont indiqués ci-dessous.

| SOLUTIONS D'URÉE PURE. |                   |         |
|------------------------|-------------------|---------|
| RICHESSE VRAIE.        | PROCÉDÉ D'ESBACH. | ERREUR. |
| 3.2 pour mille.        | 2.8 pour mille.   | — 0.4   |
| 4.8 »                  | 4.5 »             | — 0.3   |
| 6.4 »                  | 6.2 »             | — 0.2   |
| 12.8 »                 | 12.6 »            | — 0.2   |
| 13.8 »                 | 13.3 »            | — 0.5   |
| 14.0 »                 | 13.1 »            | — 0.9   |
| 15.0 »                 | 14.4 »            | — 0.6   |
| 16.0 »                 | 15.1 »            | — 0.9   |
| 17.0 »                 | 16.0 »            | — 1.0   |
| 18.0 »                 | 16.9 »            | — 1.1   |
| 19.0 »                 | 17.8 »            | — 1.2   |
| 24.0 »                 | 22.4 »            | — 1.6   |

Chacun des nombres qui figurent dans ce tableau est la moyenne de six expériences successives, effectuées dans des conditions physiquement et chimiquement identiques ; il a donc fallu faire soixante et douze essais pour établir les nombres du tableau précédent. Dans aucune de ces analyses, le procédé d'Esbach n'a fourni un nombre égal ou supérieur au chiffre de la richesse vraie. Enfin il est facile de reconnaître, en jetant les yeux sur les nombres ci-dessus, que l'erreur augmente sans cesse à mesure que la teneur de la solution augmente aussi, et qu'au delà de 30 gram. par litre la méthode volumétrique n'est plus directement applicable<sup>1</sup>.

Ces deux faits s'expliquent facilement quand on sait que

<sup>1</sup> On peut toujours ramener à un chiffre inférieur à 30 p. mille la richesse d'une solution d'urée par addition d'eau en quantité convenable.

l'opération ne s'exécute jamais que sur 1 centim. cube dans la méthode d'Esbach : il reste toujours une certaine quantité de liquide adhérent à la pipette qui a servi à le mesurer ; c'est là qu'il faut chercher la source des erreurs constamment négatives.

De plus, pour que le procédé fût d'une précision théorique, il faudrait supposer que l'azote dégagé dans la réaction de l'urée sur l'hypobromite ne se dissout pas dans le liquide au sein duquel il a pris naissance ; en réalité, il se dissout, et il se dissout d'autant plus que la pression est plus forte, c'est-à-dire que la quantité d'urée est plus grande. Et nous trouvons ici l'explication de cet accroissement constant de l'erreur à mesure que la richesse des solutions devient plus considérable.

Quand on s'adresse à la méthode de Liebig pour le dosage de l'urée et qu'on effectue l'opération comme l'a indiqué le grand chimiste allemand, voici quelques-uns des résultats auxquels on arrive :

| SOLUTIONS D'URÉE PURE. |                    |         |
|------------------------|--------------------|---------|
| RICHESSSE VRAIE.       | MÉTHODE DE LIEBIG. | ERREUR. |
| 4.8 pour mille.        | 5.9 pour mille.    | + 1.1   |
| 9.7 »                  | 10.5 »             | + 0.8   |
| 12.9 »                 | 13.6 »             | + 0.7   |
| 14.0 »                 | 14.3 »             | + 0.3   |
| 15.0 »                 | 15.1 »             | + 0.1   |
| 16.0 »                 | 16.4 »             | + 0.4   |
| 17.0 »                 | 17.1 »             | + 0.1   |
| 18.0 »                 | 18.4 »             | + 0.4   |
| 19.4 »                 | 19.4 »             | 0.0     |
| 24.0 »                 | 24.1 »             | + 0.1   |
| 28.0 »                 | 28.3 »             | + 0.3   |
| 38.6 »                 | 39.4 »             | + 0.8   |

Si nous comparons ces nombres à ceux que nous a fournis

dans les mêmes conditions le procédé d'Esbach, nous constatons que la méthode de Liebig conduit à des chiffres toujours supérieurs à la richesse vraie, mais que l'erreur, moindre du reste, ne suit pas la progression croissante que le premier tableau nous révélait si nettement.

Jusqu'ici, on n'a abordé la comparaison des deux méthodes qu'à un point de vue peu pratique. On dose rarement l'urée en solution aqueuse, et les considérations exposées n'auraient qu'un intérêt théorique si on n'appliquait la même étude au dosage de l'urée dans le liquide organique où on la recherche le plus souvent, dans l'urine.

| URINES NORMALES         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| PROCÉDÉ D'ESBACH.       | PROCÉDÉ DE LIEBIG.      |
| 19.4 d'urée pour mille. | 25.0 d'urée pour mille. |
| 11.3 » »                | 16.5 » »                |
| 32.4 » »                | 34.5 » »                |
| 12.7 » »                | 16.7 » »                |

Les nombres précédents ne sont nullement comparables ; leur différence excède les limites de l'erreur inséparable de toute analyse, elle montre que l'une des deux méthodes ne peut trouver place dans des recherches précises.

Il est facile de se convaincre que l'hypobromite de soude, c'est-à-dire le réactif d'Esbach, doit se comporter, en présence de l'urine, comme en présence d'une solution aqueuse d'urée pure.

L'hypobromite décompose, il est vrai, comme je m'en suis assuré, la créatine, la xanthine, la leucine, l'acide urique et autres matières extractives ; mais la quantité de ces corps qui entre dans la composition d'une urine normale est si faible que le volume de l'azote dégagé par eux est négligeable.

Le nitrate mercurique précipite la plupart des matières organiques que l'hyprobomite décompose, ce qui semble égaliser les chances d'erreur pour les deux procédés ; mais si on se reporte au manuel opératoire de la méthode de Liebig, on voit que la fin de la réaction est indiquée par la couleur jaunâtre que prend le liquide contenant un excès de sel mercurique en présence du carbonate de sodium. Or, l'urine est normalement jaune ; pour percevoir la fin de la réaction, il faudra donc forcer la teinte, c'est-à-dire mettre un excès de réactif, ce qui conduit à un résultat trop fort.

Pour vérifier par l'expérience cette considération théorique, dosons l'urée par la méthode de Liebig dans une urine naturelle ; effectuons ensuite le même dosage sur la même urine privée de la matière colorante par le noir animal <sup>1</sup>. Nous trouverons dans le second cas des nombres plus faibles et, partant, plus exacts que dans le premier.

On peut conclure qu'au seul point de vue de l'exactitude, le procédé d'Esbach, très suffisant pour les besoins de la clinique, est aussi plus précis que celui de Liebig. Malheureusement, cette précision n'est que relative, et quand on veut se livrer à des recherches un peu délicates, il faut avoir recours à la méthode de Bunsen ou au procédé décrit par Musculus.

Bunsen chauffe l'urine en vase clos au contact de l'eau, de l'ammoniaque et du chlorure de baryum ; il se forme, aux dépens de l'urée et du sel de baryum, du carbonate de baryte dont il est facile de doser le baryum à l'état de sulfate ; une simple équation donne ensuite la quantité d'urée. La longueur et la complication de cette méthode lui font perdre les avantages que la simplicité du principe semble tout d'abord lui assurer.

<sup>1</sup> Quand on opère comme il vient d'être dit, on trouve une différence de deux ou trois unités pour mille entre les deux résultats.

Musculus a bien essayé de doser alcalimétriquement le carbonate d'ammoniaque qui se forme quand on soumet l'urée à l'action du ferment étudié par Pasteur et van Tieghem ; mais cette fermentation ammoniacale se poursuit dans des conditions imparfaitement connues, et Musculus lui-même est revenu à plusieurs reprises sur ses appréciations premières. Après avoir vu dans les cellules du ferment l'agent de la fermentation, il a annoncé que le *micrococcus* ne jouait aucun rôle dans ce phénomène. Au début de ses recherches, il provoquait la fermentation ammoniacale de l'urée en mettant au contact d'une solution uréique le papier lavé et séché à 30° sur lequel il avait filtré une urine en voie de putréfaction. Plus tard <sup>1</sup> Musculus, rejetant l'idée d'un ferment organisé, a précipité des urines ammoniacales un ferment soluble analogue à la pepsine.

Cette zymase, une fois lavée, suffit à provoquer la fermentation ammoniacale, si l'on s'en rapporte aux dernières affirmations de l'auteur allemand.

J'ai essayé de vérifier par l'expérience chacune de ces assertions. 20<sup>cc</sup> d'une solution d'urée à 1<sup>gr</sup>,7 % mis au contact du sédiment floconneux <sup>2</sup> déposé dans une urine en putréfaction depuis deux mois, ont subi la transformation totale en carbonate d'ammoniaque au bout de vingt-deux heures à 15°. Je n'ai pas réussi à reproduire le même phénomène en soumettant l'urée à l'action du ferment soluble ou du papier-filtre imprégné des cellules du micrococcus. Après un contact prolongé pendant vingt-quatre heures à une température constante de 40°, éminemment favorable à tous les processus de fermentation, l'analyse ne révélait pas trace de carbonate d'ammoniaque dans la solution uréique.

<sup>1</sup> Voir *Dictionn.* de Würtz, art. *Urée*.

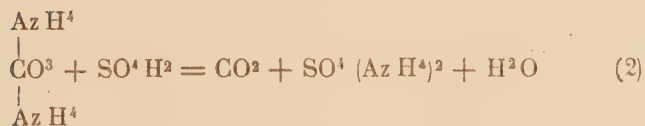
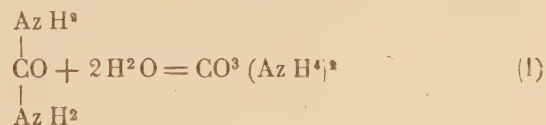
<sup>2</sup> Examiné au microscope, ce dépôt présentait, avec les cellules rondes et réfringentes du micrococcus, des aiguilles de tyrosine, des cristaux d'oxalate calcaire et de phosphate ammoniaco-magnésien.

Aucun des procédés dont je viens de faire la critique ne me procurait une méthode de dosage sûre et précise. J'ai eu recours à une méthode nouvelle, à laquelle j'ai donné le nom de méthode alcalimétrique ; elle me paraît plus exacte que les autres. La description que je vais en donner fera l'objet du chapitre suivant.

## CHAPITRE II.

### Méthode nouvelle pour doser l'Urée dans l'urine.

L'urée tient de sa constitution amidique la propriété de se transformer en carbonate d'ammoniaque quand on la soumet, en tube scellé, à une température supérieure à 140°, en présence d'une molécule d'eau. Il est facile de doser, à l'aide d'une solution titrée d'acide sulfurique, le carbonate d'ammoniaque formé et d'évaluer par suite la quantité d'urée.



Telles sont les deux équations qui figurent exactement le principe de la méthode alcalimétrique.

Il était nécessaire, avant tout, de déterminer le temps qu'une quantité donnée d'urée exige pour subir la transformation ammoniacale, quand la température s'élève progressivement au-dessus de 140°. L'expérience montra :

1° Que ni la teneur de la solution ni la quantité absolue du corps mis en expérience, n'influençaient la durée de la réaction ;

2° Que si on maintient la température entre 140° et 150°, il faut trois heures et demie pour provoquer la transformation totale ; que cette transformation s'effectue en deux heures à 150°-160°, en une demi-heure au delà de 180°.

Dans toutes les opérations effectuées ultérieurement, on a maintenu le thermomètre à 180°-190° pendant une heure. ¶

Le dosage de l'urée pure n'offre donc aucune difficulté. On prélève sur la solution un échantillon de 5<sup>cc</sup> qu'on introduit dans un tube et qu'on additionne d'eau distillée. On scelle à la lampe et on porte le tube dans un bain d'huile. Après avoir maintenu pendant une heure la température entre 180° et 190°, on retire le tube, on l'ouvre, on le lave, et on ajoute les eaux de lavage au contenu du tube lui-même. Il ne reste plus qu'à titrer le liquide ainsi obtenu, à l'aide des procédés ordinaires de l'alcalimétrie. Si on se sert à cet effet d'une solution contenant 40<sup>gr</sup> SO<sup>3</sup> par litre, le calcul le plus simple, basé sur les équations (1) et (2), montre qu'il faut multiplier par 6 le nombre de centimètres cubes d'acide employés<sup>1</sup> pour avoir, exprimée en grammes, la richesse d'un litre de la solution.

J'ai substitué au tournesol, comme réactif indicateur, la solution d'une couleur d'aniline qui porte dans le commerce le nom d'orange n° 3. Cette couleur, rouge en solution acide, jaune en présence des alcalis, joint à l'avantage d'être très sensible, celui de n'être pas influencée par l'acide carbonique<sup>2</sup>.

Tels sont, dans leur simplicité, le principe et le manuel opératoire de la méthode alcalimétrique. Cette méthode présente-t-elle une exactitude plus grande que les autres procédés ? C'est ce que le tableau suivant me semble établir.

<sup>1</sup> Si on avait opéré sur 10<sup>cc</sup>, il faudrait évidemment multiplier par 3.

<sup>2</sup> La constitution de ce composé organique lui a fait donner le nom de disulfo-benzolazodiméthylaniline.

| SOLUTIONS D'URÉE PURE. |                |                |                |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| RICHESSE VRAIE         | PR. DE LIEBIG. | PR. D'ESBACH.  | MÉTH. ALCALIM. |
| 12.8 p. mille.         | 13.6 p. mille. | 12.6 p. mille. | 12.8 p. mille. |
| 14.0 »                 | 14.3 »         | 13.1 »         | 13.9 »         |
| 15.0 »                 | 15.1 »         | 14.4 »         | 15.0 »         |
| 16.0 »                 | 16.4 »         | 15.1 »         | 16.2 »         |
| 17.0 »                 | 17.1 »         | 16.0 »         | 16.9 »         |
| 18.0 »                 | 18.4 »         | 16.9 »         | 18.0 »         |
| 19.0 »                 | 19.0 »         | 18.5 »         | 19.0 »         |
| 24.0 »                 | 24.4 »         | 22.4 »         | 24.0 »         |
| 28.0 »                 | 28.3 »         | » »            | 28.0 »         |

Avant d'appliquer au dosage de l'urée dans l'urine la méthode qu'on vient de décrire, il faut examiner en détail les circonstances qui, dans l'espèce, pourraient enlever au procédé nouveau le bénéfice de sa simplicité.

L'urine normale est :

1° Colorée et acide ; deux circonstances défavorables à un titrage alcalimétrique.

2° Elle contient des sels (sulfates, chlorures, phosphates) qui peuvent détruire le carbonate d'ammoniaque formé.

3° Des matières organiques (acide urique, créatine, etc.), peut-être susceptibles de subir, comme l'urée, la transformation ammoniacale.

On peut faire disparaître simultanément l'acidité et la coloration à l'aide d'un artifice bien simple, la filtration sur le noir animal du commerce non lavé, qui sature l'excès d'acide et absorbe la totalité des principes colorants <sup>1</sup>. On pourrait objecter que le noir retient un peu d'urée. Les dosages effectués

<sup>1</sup> L'urine ainsi clarifiée passe neutre et absolument incolore. Il arrive quelquefois qu'elle rougit le papier bleu et bleuit en même temps le papier rouge de tournesol sensibilisé.

sur la même urine avant et après filtration sur le noir animal, fournissent la preuve la plus convaincante du contraire.

| Urine naturelle.                 | Urine filtrée sur le noir.       |
|----------------------------------|----------------------------------|
| 13.6 d'urée p. mille.            | 12.8 d'urée p. mille.            |
| 12.8       »                     | 12.0       »                     |
| 12.3       »                     | 12.8       »                     |
| 12.1       »                     | 13.2       »                     |
| Moyenne. $\frac{50.8}{4} = 12.7$ | Moyenne. $\frac{50.8}{4} = 12.7$ |

Pour savoir si les sels minéraux de l'urine normale détruisent le carbonate d'ammoniaque formé aux dépens de l'urée, on a chauffé dans un tube scellé 5<sup>cc</sup> d'une solution d'urée pure à 1,93 %, et dans un autre tube 5<sup>cc</sup> de la même solution d'urée additionnés d'un mélange de chlorure, de sulfate et de phosphate de sodium. Ce mélange contenait 10 parties de NaCl, 1 de Na<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> et 2 de PO<sup>4</sup>H Na<sup>2</sup>; il pesait 2 gram. environ.

On a fait le dosage comparatif des deux échantillons, et la méthode alcalimétrique n'a révélé aucune différence entre le contenu des deux tubes. La présence des sels normaux n'a donc aucune influence sur la transformation ammoniacale de l'urée; elle ne modifie pas l'exactitude du procédé.

De tous les corps organiques qui entrent dans la composition de l'urine, l'urée fournit-elle seule du carbonate d'ammoniaque quand on la porte en vase clos à la température de 180°?

On a chauffé dans des tubes scellés de l'acide urique, de la leucine, de la tyrosine, de la peptone, de l'acide hippurique, de la xanthine, en présence de l'eau vers 180°-190°. On n'a pas trouvé trace de sel ammoniacal.

La créatine, au contraire, soumise à un pareil traitement, a fourni en grande abondance du carbonate d'ammoniaque. Mais comme la quantité de créatine qui entre dans la composition de l'urine humaine est très faible vis-à-vis de la proportion

d'urée, le carbonate d'ammoniaque provenant de la créatine est absolument négligeable <sup>1</sup>.

Il résulte des considérations précédentes que, pour doser l'urée d'une urine, il faut battre 50<sup>cc</sup> de cette urine avec 4 à 5 gram. de noir animal. Après cinq minutes d'agitation, on jette sur un filtre sec. Sur le liquide, qui passe incolore et neutre, on effectue le dosage, comme s'il s'agissait d'une solution aqueuse d'urée pure.

On a inscrit dans le tableau suivant les résultats de quelques analyses effectuées comparativement avec la méthode qu'on vient de décrire et les procédés d'Esbach et de Liebig.

| URINES NORMALES.   |                 |                    |
|--------------------|-----------------|--------------------|
| PROCÉDÉ DE LIEBIG. | PROC. D'ESBACH. | MÉTHODE ALCALIMÉT. |
| 25.0 p. mille.     | 19.4 p. mille.  | 20.6 p. mille.     |
| 16.5 »             | 11 3 »          | 12.0 »             |
| 34.5 »             | 32.4 »          | 32.7 »             |
| 16.7 »             | 12.7 »          | 13.8 »             |

Étant donné que le procédé de Liebig fournit des résultats beaucoup trop forts, celui d'Esbach des chiffres un peu trop faibles, il est facile de constater que la méthode nouvelle, dont les résultats sont constamment intermédiaires, offre une précision plus grande.

<sup>1</sup> On verra bientôt qu'il n'en est pas de même quand on dose l'urée dans le sang.

## CHAPITRE III.

### Du Dosage de l'Urée dans le sang.

---

Si la physiologie se préoccupe surtout du dosage de l'urée dans l'urine, ce n'est pas que le liquide urinaire soit le seul des liquides de l'économie qui tienne de l'urée en dissolution. Le chyle et la lymphe, les humeurs de l'œil et les eaux de l'amnios en contiennent également, comme l'indiquent tous les traités classiques. Enfin, on a trouvé l'urée dans le sang, et il était naturel qu'on essayât de déterminer la quantité d'urée propre à chacune des régions de l'arbre circulatoire, car une bonne solution de ce problème éclairerait d'un grand jour l'une des questions les plus importantes et les plus contestées de la biologie générale.

Quand on parcourt les mémoires consacrés à la recherche de l'urée du sang, on reconnaît que trop souvent un dégagement d'azote sous l'influence de l'hypobromite, ou la formation d'un précipité après addition d'azotate mercurique, a suffi aux auteurs pour affirmer la présence de l'urée. Quelquefois même, l'une ou l'autre de ces réactions, qui n'ont pourtant rien de caractéristique, a pris l'importance d'un procédé de dosage qu'on a appliqué ensuite, avec une rigueur apparente, à l'analyse du sang.

Quelle est l'action de l'hypobromite de soude et du nitrate mercurique sur les composés azotés qu'on retrouve constamment, à côté de l'urée, dans les liquides de l'économie ?

|                 | HYPOBROMITE.       | NITRATE MERCUR.    |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| Créatine.....   | Rien.              | Précip. et décomp. |
| Leucine.....    | Dégagement gazeux. | Rien.              |
| Xanthine.....   | —                  | Précipité.         |
| Tyrosine.....   | Rien.              | Rien.              |
| Ac. urique..... | Dégagement gazeux. | —                  |
| Peptone.....    | —                  | Précipité.         |

Ces observations n'offrent aucun intérêt quand on dose l'urée dans un liquide comme le liquide urinaire, qui en contient 2 et 3 %, tandis qu'il ne renferme qu'à l'état de traces les principes azotés dont il est question plus haut. L'erreur commise ne peut alors entrer en considération, et on a raison de la négliger. Mais que dans le sang on dose l'urée sans se préoccuper de la créatine, de la leucine, de l'acide urique ; en un mot, de tous les autres produits excrémentitiels qui s'y trouvent, c'est là ce qu'une critique rigoureuse n'admet pas.

La même objection peut être faite au procédé de Bunsen, c'est-à-dire à la transformation de l'urée en carbonate de baryte au contact du chlorure de baryum. La créatine, qu'on trouve toujours dans le sérum sanguin, donne naissance à de l'urée <sup>1</sup> ; la présence de cette urée, venant s'ajouter à l'urée normale qui préexistait dans le sang à l'état de liberté, enlève à ce dosage toute garantie d'exactitude.

Le procédé de Musculus est théoriquement le seul qui soit rigoureux ; nous avons vu que des difficultés pratiques empêchent qu'on adopte une méthode dont les résultats sont loin d'être constants.

C'est en ne tenant pas compte des difficultés nombreuses qui viennent d'être signalées, que certains auteurs ont vu les résul-

<sup>1</sup> En présence de l'eau et à une température suffisamment élevée.

tats de leurs recherches soumis à un contrôle plus rigoureux et définitivement contestés <sup>1</sup>.

En France, les deux physiologistes qui ont publié sur l'urée du sang les plus remarquables travaux, Gréhant <sup>2</sup> et Picard <sup>3</sup>, ont dosé l'urée en se servant du nitrate de mercure chargé de vapeurs nitreuses, c'est-à-dire du réactif de Millon, auquel ils ont apporté l'un et l'autre quelques modifications.

Gréhant coagule le sang par l'alcool, soumet à la presse, évapore le liquide alcoolique, décompose l'urée par le réactif nitreux et mesure ensuite, en se servant de la pompe à mercure, le volume de l'azote et de l'acide carbonique. On doit obtenir, et Gréhant a obtenu, volumes égaux des deux gaz.

Picard additionne le sang de son poids de sulfate de soude en cristaux; il porte à l'ébullition et soumet à la presse; le liquide incolore qui passe, est traité par l'acide nitrique chargé de vapeurs nitreuses. On fait passer les gaz qui se dégagent dans de l'eau de baryte qui fixe l'acide carbonique. Le carbonate de baryum est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, et du volume de l'acide carbonique dégagé on déduit le poids de l'urée.

Ces procédés sont rationnels et fournissent des résultats comparables; sont-ils aussi précis qu'on pourrait l'exiger <sup>4</sup>?

<sup>1</sup> Meissner, Ludwig, Munk, Zalesky, Bauer, Cyon, Heynsius, Murchison, Treskin, Pekelharing, ont publié divers mémoires dans la *Zeitschr. für med. Wiss.*, les *Annal. der Chem.*, les *Arch. für d. ges. Physiol.*, etc., etc.

<sup>2</sup> Gréhant; Thèse de la Sorbonne, 1870. *Journ. de Robin*, tom. III, 1870, pag. 318.

Gréhant; *Gaz. méd. de Paris*, 1879, pag. 418.

Gréhant; *Soc. de Biol.*, 1879.

<sup>3</sup> Picard; *Compt. rendus*, tom. LXXXIII, pag. 1179; tom. LXXXVII, pag. 533 et 993.

*Soc. de Biologie*, 1877 et 1878.

<sup>4</sup> Dans la séance de la Société de Biologie où Gréhant a communiqué le résultat de ses recherches, Gubler a fait quelques réserves, s'appuyant sur le témoignage

C'est ce qu'on ne saurait affirmer en présence de la complexité très grande qu'offre la composition du sang, eu égard surtout au grand nombre de substances <sup>1</sup> qui partagent avec l'urée la propriété de fournir de l'azote et de l'acide carbonique au contact de l'acide azoteux.

Une seule méthode, celle de Würtz, répond complètement à toutes les exigences : elle consiste à coaguler l'albumine du sang ou de la lymphe au bain-marie, à reprendre par l'alcool, qui ne dissout pas la créatine, évaporer et traiter le résidu par l'éther. On chasse l'éther et on précipite le liquide restant par le réactif de Liebig. Le précipité est lavé, mis en suspension dans l'eau et traité par l'hydrogène sulfuré, qui sépare le mercure ; dans la liqueur filtrée, on dose l'urée par le procédé de Bunsen <sup>2</sup>.

Après avoir effectué toutes les opérations préalables indiquées par Würtz, on peut substituer au procédé de Bunsen la méthode alcalimétrique, tout aussi exacte et plus expéditive ; je me suis assuré, par de nombreuses expériences, que cette substitution pouvait être faite avec avantage dans le dosage de l'urée du sang et des muscles, par exemple.

L'étude qui vient d'être faite dans cette première partie a fait

de Würtz. L'éminent chimiste lui aurait annoncé qu'il existe dans le sang un corps nouveau, ne différant de l'urée que par la propriété d'être incristallisable.

A ma connaissance, ce fait n'a jamais fait l'objet d'aucune publication autre que la communication orale de Würtz à son collègue.

Cette découverte semblerait cependant trouver une confirmation dans les recherches de Picard. Le professeur de Lyon a constaté que si on dose plusieurs fois l'urée dans un même échantillon de sang, les résultats fournis par les analyses successives sont de plus en plus faibles jusqu'à ce que le sang soit demeuré un certain temps au contact de l'air. Picard interprète ce résultat en disant qu'il existe dans le sang deux corps que les vapeurs nitreuses décomposent, l'un qui se détruit au contact de l'air, l'autre que l'air ne détruit pas et qui serait l'urée proprement dite.

<sup>1</sup> La créatine décomposée par le réactif de Millon fournit, comme l'urée, volumes égaux d'azote et d'acide carbonique.

<sup>2</sup> Würtz ; *Compt. rendus*, *loc. cit.*

connaître quelques-uns des procédés de dosage que la chimie a fournis aux médecins pour étudier la production de l'urée. On a vu que si le procédé d'Esbach répondait le mieux aux besoins de la clinique, il était nécessaire de recourir à d'autres méthodes pour satisfaire, dans le cours des recherches précises, aux exigences de la physiologie. Les travaux de Würtz et de Bunsen vont nous permettre, sinon de découvrir le siège et le mode de formation de l'urée, tout au moins de contrôler avec plus d'exactitude les recherches antérieures dont l'uréopoièse a été l'objet.

## DEUXIÈME PARTIE.

### L'URÉE DANS L'ÉCONOMIE ; PRÉSENCE ET FORMATION

---

#### CHAPITRE PREMIER.

##### L'Urée dans l'organisme.

Dire que l'urée existe dans le sang et dans la lymphe<sup>1</sup>, c'est dire qu'on la retrouve dans presque tous les organes de l'économie.

Un litre de sang contient, d'après Würtz, 0<sup>gr</sup>,192 d'urée ; 0<sup>gr</sup>,11 à 0<sup>gr</sup>,58 d'après Treskin ; Munk porte le chiffre à 0<sup>gr</sup>,24 et même à 0<sup>gr</sup>,53 ; Pekelharing à 0<sup>gr</sup>,85. On remarquera que les nombres cités par Würtz sont les plus faibles, ce que l'exactitude de son procédé permettait du reste de prévoir.

Le sang veineux renferme-t-il plus d'urée que le sang artériel ? comme on serait porté à le croire *à priori*. Poiseuille et Goble, Zalesky<sup>2</sup> et plusieurs auteurs allemands ont prétendu qu'il n'en

<sup>1</sup> Picard ; Thèse de Strasbourg, 1856.

Poiseuille et Goble ; *Compt. rendus*, tom. XLIX, 1859.

Meissner ; *Zeitschrift für rat. Med.* Bd. XXXI.

Meissner und Shepard, *Untersuchungen über d. Entstehen der Hippürsäure* u. s. w. Hannover, 1866.

Würtz ; *Compt. rendus*, tom. XLIX, 1859.

Munk ; *Arch. für d. g. Physiol.* B. XI, 1874.

Treskin ; *Arch. für pathol. Anat.* B. XV.

Pekelharing ; *Archives néerlandaises*, tom. X, 1874.

<sup>2</sup> Zalesky ; *Unters. über d. urämischen Process.* u. s. w. Tübingen, 1865.

était rien. Il est assez difficile de se prononcer : la quantité d'urée contenue dans le sang est si faible, les procédés sont d'autre part si défectueux, qu'on ne voit guère la possibilité d'établir une opinion sur des différences qui ne sont jamais considérables.

A l'aide du procédé de Würtz, combiné à la méthode alcalimétrique, j'ai fait quelques dosages comparatifs d'urée dans le sang de l'artère et de la veine fémorale d'une chienne. J'ai trouvé comme moyenne de deux expériences 0<sup>gr</sup>,150 par litre dans le sang artériel et 0<sup>gr</sup>,172 dans le sang veineux. Les deux échantillons avaient été pris au même instant, extraits des vaisseaux le plus rapidement possible, et immédiatement analysés.

Wöhler<sup>1</sup> a le premier signalé la présence de l'urée dans le liquide amniotique. Schérer, Siewert et Prochownik ont évalué la richesse en urée du liquide amniotique à un taux qui varie de 0<sup>gr</sup>,15 à 0<sup>gr</sup>,35 par litre.

Les muscles sont, d'après Picard<sup>2</sup>, Demant<sup>3</sup> et Zalesky, plus riches en urée; ils en contiennent 2<sup>gr</sup>,47 pour mille. Ces nombres sont probablement erronés, car ces auteurs se servaient dans leurs analyses du nitrate acide de mercure, qui décompose à la fois, comme on l'a vu, la créatine et l'urée.

En suivant les indications de Würtz, j'ai trouvé dans le muscle psoas d'un bœuf 1<sup>gr</sup>,7 d'urée par kilogramme, ce qui réduit de moitié la richesse assignée par les auteurs allemands.

La même analyse appliquée à un cerveau de mouton m'a donné des résultats douteux, mais qui permettent cependant d'affirmer que l'encéphale ne contient de l'urée qu'à l'état de

<sup>1</sup> *Ann. der Chem. und Pharm.* Bd. XCVI.

<sup>2</sup> Picard; *Compt. rendus*, loc. cit.

<sup>3</sup> Demant; *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. IV.

Cet auteur a également constaté dans le sang la présence d'un corps très voisin de l'urée, mais qu'on ne peut cependant confondre avec elle. Cette observation, confirmant les observations précédentes de Würtz, Picard et autres physiologistes, semble nécessiter de nouvelles études.

trace, s'il en contient, et que cette urée provient du sang que le tissu cérébral retient toujours après la mort.

L'objection qu'on a faite précédemment aux assertions de Picard et des Allemands se présente constamment quand on lit les mémoires des auteurs qui ont adopté la méthode du physiologiste de Lyon. Tous les résultats publiés expriment à la fois la quantité de créatine et d'urée, nullement le poids de l'urée seule.

C'est peut-être à cause de l'imperfection de leurs méthodes que Fourcroy, Picard et Favre ont annoncé la présence de l'urée dans la bile, la sueur, le lait, et ont publié des chiffres qui auraient besoin d'une confirmation nouvelle.

Il résulte des recherches exposées dans ce chapitre et des critiques qui y sont formulées, que la présence de l'urée est certaine dans le sang, très probable dans tous les autres milieux organiques, sans qu'un fait suffisamment établi la démontre avec une certitude absolue.

---

## CHAPITRE II.

### Du mode de formation de l'Urée.

Ce n'est pas un des faits les moins surprenants, dans l'histoire des sciences, que de constater l'ignorance presque absolue où nous sommes quand il s'agit de déterminer l'origine physiologique d'un corps parfaitement défini, dont la synthèse artificielle <sup>1</sup> est la première en date parmi toutes les synthèses organiques, et dont l'histoire chimique est si complète qu'elle semble presque achevée.

Les belles recherches de Bæyer <sup>2</sup> et de Grimaux <sup>3</sup>, sur la grande série des uréides, nous révéleront peut-être un jour la solution du problème ; mais il faut reconnaître, en attendant, que les méthodes synthétiques de l'organisme diffèrent profondément des procédés artificiels que la chimie met en œuvre. C'est ici que se montre dans toute son évidence la séparation bien nette de la chimie organique et de la chimie des corps organisés : la première établissant les relations des différents composés, les classant en séries suivant les réactions qui leur donnent naissance ou les réactions qui les détruisent ; la chimie physiologique, au contraire, partant presque toujours du glucose, de l'amidon et de l'albumine, pour arriver à la variété si grande des corps dont l'analyse révèle la présence dans l'économie animale.

La connaissance de tous les intermédiaires qui relient les com-

<sup>1</sup> Wöhler ; *Poggendorff's Annalen*. Bd. XII und Bd. XV.

<sup>2</sup> *Annalen der Chem. und Pharm.*, passim.

<sup>3</sup> Grimaux ; *Comp<sup>t</sup>. rendus*, tom. LXXXIII et tom. LXXXVII.

posés que l'organisme ingère, aux substances plus simples qu'il excrète, suppose des notions approfondies sur une série, celle des glucoses, où la synthèse n'a pas encore pénétré, et sur une autre série, celle des albuminoïdes, dont l'histoire, malgré les tentatives remarquables de Schützenberger, n'est pas même ébauchée.

Quelles sont les réactions susceptibles de fournir l'urée, qui est le terme de l'un des processus chimiques dont l'économie est le siège ? Ce n'est pas aux nombreux procédés de synthèse de la chimie organique qu'il faut demander ce secret, Parmi les corps qui, sous diverses influences, peuvent, *in vitro*, donner naissance à de l'urée, il en est, tels que le carbonate d'éthyle, le carbamate d'ammonium, l'oxamide, le chlorure de carbonyle, qui n'existent pas dans l'économie ; la présence de certains autres, tels que le cyanate d'ammoniaque, est absolument incompatible avec la vie <sup>1</sup>. Si on invoque l'action des alcalis sur la créatine, des oxydants sur l'acide urique et l'allantoïne, qui se trouvent en effet dans l'organisme, on recule la difficulté, on ne la résout pas ; on appelle simplement à l'esprit cette inévitable question demeurée sans réponse : D'où provient la créatine ? D'où provient l'acide urique ? D'où provient l'allantoïne ?

Il est vrai de dire que Béchamp <sup>2</sup> a obtenu de petites quantités d'urée par l'oxydation des matières albuminoïdes à l'aide du permanganate de potassium. Stædeler <sup>3</sup>, Lœw<sup>4</sup>, Tappeiner<sup>5</sup> ont bien contesté ces résultats ; mais les recherches ultérieures

<sup>1</sup> Pour si étranges que paraissent les théories qui font dériver l'urée du carbamate d'ammonium ou même de l'acide cyanique, elles ont pourtant trouvé des adeptes. Schmiedeberg, Drechsel et Gorup-Besanez lui-même, les ont défendues.

<sup>2</sup> *Ann. de Chimie et de Phys.*, tom. XLVIII, pag. 348, 1856.

<sup>3</sup> *Journ. für prakt. Chem.* Bd. LXXII, 1857.

<sup>4</sup> Lœw ; *Journ. f. prakt. Chem.* Bd. II. *Bull. de la Soc. Chim.*, janvier 1871.

<sup>5</sup> *Sächs. Acad. Berichte*, 1871, 6 mai.

de Ritter<sup>1</sup> et Béchamp lui-même, ont établi qu'il existait de l'urée parmi les produits d'oxydation des matières albuminoïdes par le permanganate.

Ce fut dans sa Thèse de doctorat en médecine que Béchamp annonça, pour la première fois, la formation de l'urée aux dépens de l'albumine. Le procédé opératoire était long et compliqué, les indications peu explicites. Les savants allemands dont on a cité les noms plus haut, refirent l'expérience avec un insuccès complet et contestèrent les assertions de Béchamp. Au laboratoire même où ces lignes ont été écrites, « dans une circonstance solennelle et en présence d'un savant illustre qui trouva dans son cœur des raisons suffisantes pour passer outre<sup>2</sup> », Béchamp refit l'expérience avec autant d'insuccès que ses contradicteurs. Il ne se rebuta pas, recommença dans d'autres conditions et, quelques temps après, il communiquait à l'Académie des Sciences, avec les modifications apportées à son procédé primitif, les résultats d'expériences nouvelles qui étaient une éclatante confirmation de ses assertions premières<sup>3</sup>.

La méthode suivie par Béchamp est trop longue et trop pleine de détails techniques pour que la description des opérations trouve ici sa place. Les détails de ces opérations ont été décrits dans la communication adressée à l'Institut<sup>4</sup>.

En suivant cette méthode, Ritter<sup>5</sup> confirma les expériences de Béchamp et annonça que 30 gram. d'albumine lui avaient fourni 0<sup>gr</sup>,09 d'urée, la même quantité de fibrine 0<sup>gr</sup>,07; avec le gluten, la quantité était triple et s'élevait à 0<sup>gr</sup>,31.

<sup>1</sup> *Bulletin de la Soc. Chim.*, tom. XVI, pag. 32, 1871, et *Comptes rendus*, tom. LXXIII, pag. 1219, tom. LXX, pag. 866, 1870.

<sup>2</sup> Béchamp; *loc. cit.*

<sup>3</sup> On pardonnera à un élève de la Faculté de Montpellier d'avoir insisté sur ces faits avec quelque complaisance; ils ne sont peut-être pas dépourvus de l'intérêt qui s'attache toujours à une page d'histoire locale.

<sup>4</sup> Béchamp; *loc. cit.*

<sup>5</sup> Ritter; *loc. cit.*

On ne peut s'empêcher de remarquer qu'une grande disproportion existe entre la quantité de matière mise en expérience et l'énergie de la réaction oxydante d'une part, et, de l'autre, la quantité très minime d'urée obtenue.

Même en considérant le globule sanguin comme une réserve d'oxygène<sup>1</sup>, il est très difficile d'admettre que l'action oxydante, si énergique, du permanganate, s'exerçant à 70°, soit inférieure à celle du globule sanguin, dont la température n'atteint jamais 42°, même dans les hyperthermies les plus considérables<sup>2</sup>. Si on suppose que toute l'urée excrétée par l'organisme est due à une action oxydante égale à celle du permanganate, le calcul montre qu'il faudrait une ingestion quotidienne de 7 à 8 kilogr. d'albumine pour expliquer le chiffre moyen de l'excrétion uréique.

Du reste, en admettant que la réaction de Béchamp puisse expliquer la formation de l'urée totale, on ne conçoit guère le passage direct et sans intermédiaire d'une molécule aussi complexe que l'albumine à un corps aussi simple que l'urée. Il est au contraire presque certain que parmi les substances que nous trouvons dans l'économie, un grand nombre sont des composés intermédiaires, qui sont comme les témoins des décompositions partielles que l'albumine a subies avant de produire l'urée.

Malgré toutes ces recherches, le problème de la transformation uréique des matières albuminoïdes est peut-être posé, mais, à coup sûr, il n'est pas résolu ; la chaîne ininterrompue des réactions qui relient l'albumine à l'urée n'est pas connue, et la science ne nous laisse pas même entrevoir les procédés de décomposition que l'économie met en œuvre.

---

<sup>1</sup> Prévost et Dumas ; *Ann. de Chim. et de Phys.*, tom. XXIII, 1821.

<sup>2</sup> Béchamp ; *loc. cit.*

## CHAPITRE III.

### Où se forme l'Urée ?

Quand on se demande quel est l'organe ou le système organique qui est le siège de la formation de l'urée, on constate que la physiologie ne peut faire à cette question une réponse plus satisfaisante qu'à la première.

Depuis que Prévost et Dumas <sup>1</sup>, dans des recherches devenues célèbres, ont pratiqué pour la première fois la néphrotomie, et montré qu'après l'opération l'urée s'accumulait dans le sang, on a fait un grand nombre de travaux qui étaient peut-être destinés à donner à la science une solution plus précise, mais qui n'ont fait que confirmer les recherches des premiers expérimentateurs ; Oppler <sup>2</sup> et Zalesky <sup>3</sup> ont prétendu, il est vrai, que, la ligature des uretères accumulant dans le sang plus d'urée que la néphrotomie, le rein pourrait bien avoir sa part dans la formation de l'urée. Mais la découverte successive de l'urée dans la plupart des organes, aussi bien que les confirmations apportées aux assertions de Prévost et Dumas, ont fini par entraîner la conviction des savants, et les physiologistes regardent aujourd'hui le rein comme un simple filtre <sup>4</sup>.

Il faut reconnaître que les recherches de Bischoff et Voit <sup>5</sup>, de

<sup>1</sup> *Loc. cit.*

<sup>2</sup> *Archiv. für pathol. Anat.*

<sup>3</sup> *Loc. cit.*

<sup>4</sup> Cette opinion est peut-être un peu hasardée, et des hommes de la compétence de Hoppe-Seyler ne l'acceptent pas sans réserves.

<sup>5</sup> Ces deux savants sont des élèves de Liebig. L'un, Bischoff, a publié, en 1853, un travail intitulé : *Der Harnstoff als Maas des Stoffwechsels* (l'urée considérée comme une mesure du processus chimique de l'organisme). Quant à Voit, il a résumé une grande partie de ses recherches dans ses *Physiologische Untersuchungen*. Augsburg, 1857.

Poiseuille et Gobley <sup>1</sup>, et enfin de Gréhant <sup>2</sup>, n'ont pas peu contribué à accréditer cette opinion. Bischoff et Voit ont donné une formule qui permet de calculer en fonction du poids de l'animal la quantité d'urée excrétée par un chien dans des conditions physiologiques. Si, après avoir dosé l'urée du sang chez un chien, on pratique la néphrotomie et si on exécute alors un second dosage, on s'aperçoit : 1° que l'urée a augmenté ; 2° que la différence entre les deux résultats est exactement égale à la quantité d'urée que le chien aurait excrétée dans le même temps.

Dans ses recherches sur les modifications qu'éprouve le sang qui circule à travers les tissus glandulaires, Cl. Bernard a montré que la quantité d'eau qu'on trouve dans la salive est précisément égale à la différence entre la quantité d'eau du sang veineux et la quantité d'eau du sang artériel des deux vaisseaux qui alimentent la glande. Gréhant a réalisé une expérience analogue en dosant l'urée dans l'artère et dans la veine rénales. Il a trouvé 0<sup>gr</sup>,041 d'urée 0/0 dans le sang veineux et 0<sup>gr</sup>,092 dans le sang artériel. S'aidant alors des données fournies par Poiseuille et Gobley dans leurs travaux sur la circulation, Gréhant calcule le volume de sang qui traverse le rein dans un temps donné : ses propres analyses lui permettent de déterminer la quantité d'urée qui entre par l'artère et celle qui se retrouve dans la veine. On connaît ainsi très exactement le poids d'urée qu'un volume de sang a perdu dans le rein pendant un temps  $t$  : l'expérience montre que ce nombre est égal à la quantité d'urée que l'animal excrète dans le même temps  $t$ .

Ces deux expériences prouvent que l'urée se forme dans l'organisme sans que le rein participe à cette formation.

J'ai fait un essai négatif, il est vrai, mais qui n'en est pas moins une confirmation indirecte de la belle expérience de Gréhant. On traite le rein comme on traite le foie quand on veut

<sup>1</sup> *Compt. rendus*, tom. XLIX, pag. 164, 1859.

<sup>2</sup> *Loc. cit.*

en retirer le glycogène. Un rein frais est saisi par l'eau bouillante et broyé avec du verre pilé au contact de l'eau tiède. On filtre et on précipite par l'alcool à 95° centésimaux. On obtient un précipité blanc, opalin, amorphe, offrant la composition d'une substance quaternaire. Ce précipité, lavé à l'alcool, puis à l'eau, a été mis au contact de l'albumine pendant deux jours, à la température de 38°. On n'a pas observé trace d'urée.

Même résultat négatif avec le foie soumis à un traitement identique.

Cette dernière expérience nous conduit directement à l'examen d'une théorie que la pathologie a fait naître et qui emprunte encore à la clinique ses meilleurs arguments. La *théorie hépatique* est ancienne <sup>1</sup>; mais les travaux de Brouardel <sup>2</sup>, en lui donnant une nouvelle confirmation, lui ont conquis tant d'adeptes qu'elle rallie aujourd'hui le plus grand nombre des médecins.

Il est certain que toutes les lésions du foie qui affaiblissent l'activité physiologique de la glande, diminuent l'excrétion uréique jusqu'à la rendre quelquefois nulle. Les nombreuses observations de cirrhose et d'atrophie hépatiques que Brouardel a réunies dans son mémoire, ne laissent aucun doute à cet égard. L'urée diminue pendant toute la période d'état de la maladie; elle remonte au chiffre normal dès que le malade revient à la santé. Voilà le fait certain, bien établi, et que personne ne songe à réfuter. Quant aux dosages de l'urée dans le sang du système porte et dans le sang des veines sus-hépatiques, nous savons que l'imperfection des méthodes enlève ici toute exactitude aux

<sup>1</sup> Elle a été émise pour la première fois par des médecins anglais qui avaient observé dans l'Inde de nombreuses lésions hépatiques.

<sup>2</sup> Voir, pour l'historique et l'exposition de la question : Brouardel; *Archives de Physiologie* de Charcot, Vulpiañ, Brown-Sequard, 1876.

Voir également Roster; *Influence du foie sur la production de l'urée*. Florence, 1879.

résultats. On a suffisamment démontré que les analyses de Cyon et autres auteurs allemands ne peuvent constituer un argument. Que faut-il donc penser des faits certains énumérés par les partisans de la théorie hépatique?

Les observations cliniques semblent, il est vrai, concluantes ; mais il ne faut pas oublier qu'elles portent sur des sujets dont les conditions biologiques sont profondément troublées, et qu'on ne saurait donner à ces observations une valeur absolue quand il s'agit d'édifier une théorie physiologique. C'est seulement dans la voie expérimentale que cette idée pourra trouver une consécration définitive, et, il faut bien le reconnaître, les expériences manquent encore.

L'urée peut-elle se former directement dans l'estomac pendant la digestion pepsique ? J'ai préparé des digestions artificielles qui duraient vingt-quatre ou quarante-huit heures à la température de 38°. On opérait sur l'albumine coagulée du blanc de l'œuf qu'on mettait au contact de la pepsine et d'une goutte d'acide chlorhydrique. Quand la digestion artificielle était assez avancée, on soumettait la peptone au traitement indiqué par Würtz. On n'a jamais pu isoler de cette façon la plus petite quantité d'urée.

Dans une autre série d'expériences, on prolongeait la digestion artificielle jusqu'à la putréfaction. Les fragments d'albumine durcissaient, devenaient transparents et prenaient une teinte noirâtre; ils exhalaient une odeur infecte, due très probablement à la présence des carbylamines, comme Armand Gautier l'a récemment montré à la suite de ses recherches sur la putréfaction.

Quelle que fût la durée du phénomène, je n'ai jamais pu découvrir trace d'urée.

L'uréopoièse n'est donc pas localisée dans un seul organe ;

elle semble plutôt être un mode de l'activité physiologique commun à tous les systèmes organiques de l'économie. Quel est le mécanisme de toutes ces réactions si complexes dont l'ensemble constitue le processus chimique total, le *Stoffwechsel*, suivant le mot expressif des Allemands ? Chaque tissu a-t-il un rôle à lui réservé dans chacune de ces réactions intermédiaires ? Réalise-t-il un des chaînons de cette longue chaîne qui commence à l'albumine et dont le terme final est l'urée ? Ce sont là tout autant de problèmes que la physiologie n'a pas encore résolus et dont l'obscurité est telle qu'Hoppe-Seyler a pu commencer, dans son livre, le chapitre qu'il consacre à l'urée par cette phrase qui pourrait aussi bien en être la conclusion : « Ni le lieu ni le mode de formation de l'urée ne sont encore déterminés avec une précision suffisante <sup>1</sup> ».

---

<sup>1</sup> Hoppe-Seyler ; *Physiologische Chemie*.

## TROISIÈME PARTIE.

### DES COEFFICIENTS URÉIQUES.

---

Après avoir étudié l'urée du sang et des divers milieux organiques, il convient de se livrer à l'étude beaucoup plus facile de l'excrétion uréique, considérée en elle-même.

La physiologie et la clinique sont trop intéressées dans ces questions pour que de nombreux travaux n'aient pas cherché à donner de ce problème une solution précise, et il semble, quand on aborde cette étude, qu'on se condamne à l'avance à une stérile répétition des travaux d'autrui. On verra bientôt que, malgré la simplicité apparente du sujet, la critique est encore bien aisée sur certains points ; on verra enfin, dans tout ce qui va suivre, qu'on a demandé l'originalité du travail, non pas tant aux résultats obtenus qu'à la méthode qui a servi à les établir.

Que l'ingestion de certaines substances alimentaires ou médicamenteuses provoque des variations dans la quantité d'urée excrétée, c'est là un fait connu dans sa généralité, depuis bien longtemps. Dans quelle mesure et sous quelles influences s'exerce cette variation ? C'est là ce que ne déterminent pas suffisamment la plupart des recherches entreprises dans cette voie.

Les auteurs ne se sont peut-être pas assez préoccupés de l'ingestion des substances azotées, qui joue cependant dans l'excrétion uréique un rôle capital, et devant lequel semble s'annihiler, *à l'état physiologique*, l'influence des autres agents. De plus, on s'est borné trop souvent à tenir compte de la quantité *absolue* d'urée éliminée, alors qu'il s'agissait de prendre le rapport entre la quantité d'azote ingérée et le poids de l'azote uréique.

C'est cette méthode, qui a été suivie à l'exclusion de toute autre, dans le cours de ce travail ; le principe en est simple, l'exécution facile. Il suffit de se soumettre pendant deux ou trois jours à un régime dont la richesse en azote est déterminée. On ne recueille pas les urines du premier jour, on recueille celles des jours suivants, on y dose l'urée à l'aide d'une méthode précise. On n'a plus qu'à prendre le rapport entre l'azote ingéré et l'azote éliminé sous forme d'urée ; ce rapport s'appelle le *coefficient uréique* <sup>1</sup>.

Connaissant le coefficient uréique d'une alimentation donnée, il est facile de constater l'influence qu'exerce un médicament, par exemple, sur l'excrétion de l'urée ; on se soumet au régime dont le coefficient est connu, et on compare les deux résultats. Si l'expérience a été bien faite, il ne saurait y avoir de contestation sur les résultats acquis. Toutes les recherches dont le détail va suivre ont été exécutées dans des conditions parfaitement physiologiques, grâce à la double activité physique et intellectuelle qu'exige le travail quotidien dans un laboratoire de chimie.

On pourrait peut-être objecter que les résultats de mes expériences n'offrent qu'un intérêt tout personnel, et qu'il serait illégitime de les généraliser, en les appliquant à tous les sujets. Cette objection est juste, on verra tout à l'heure dans quelle mesure. Cependant, dans des conditions physiologiques différentes de celles où je me trouvais, Paul Bert <sup>2</sup> s'est soumis à un régime dont j'ai calculé la richesse en azote ; il a excrété une quantité d'urée telle que le coefficient uréique était 1.4 ; j'ai fait une ex-

<sup>1</sup> J'ai trouvé pour la première fois cette expression dans une communication de Paul Bert à la Société de Biologie (in *Gaz. de Dechambre*, 1878, tom. XV, pag. 479). Elle n'est pas prise dans le sens précis que je lui donne dans ce travail ; néanmoins, comme l'expression était bonne, j'ai cru devoir la conserver.

<sup>2</sup> *Loc. cit.*

périence pendant laquelle je me suis soumis à la même alimentation : j'ai trouvé le nombre 1.4.

Toutefois je reconnais que les données qu'on lira plus bas ne peuvent s'appliquer à tous les cas et à toutes les conditions ; il est juste d'avouer, pour parler le langage des sciences exactes, que l'équation personnelle a une certaine influence dans l'étude de ces phénomènes.

Le principe de la méthode une fois posé, on a jugé utile d'entrer dans quelques détails pour exposer nettement la marche d'une expérience.

Pour connaître la teneur en azote des aliments, fallait-il exécuter des dosages ? Pouvait-on s'en rapporter aux analyses déjà faites, et dont on peut trouver les résultats dans un volumineux recueil publié par König, sous le titre de : *Chemische Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs-und-Genussmittel* <sup>1</sup> ? Dans cet ouvrage, l'auteur a rassemblé les résultats complets des analyses de tous les produits qui interviennent, à divers titres, dans l'alimentation humaine. Il existe pour chaque substance une série d'analyses dues à des chimistes tels que Liebig, Dumas, Payen, Boussingault, dont le nom est une garantie que tout le monde a le devoir d'accepter.

Étant donnée la constance que présente la composition des aliments, tels que le pain, les œufs, la viande, etc. <sup>2</sup>, on a pensé qu'une analyse spéciale de chacun des produits énumérés n'aboutirait qu'à compliquer inutilement les recherches, sans donner plus d'exactitude aux résultats.

Connaissant, grâce au recueil de König, la richesse en azote

<sup>1</sup> Berlin, 1882.

<sup>2</sup> Les tableaux du livre de König montrent que la composition chimique de ces aliments ne varie pas sensiblement, quelle que soit la provenance du produit. On a adopté, dans toutes les expériences, les aliments précités, à l'exclusion de tous les autres ; quand on lira dans la suite : *Azote ingéré* sans autre indication, c'est à la viande, au pain, aux œufs, etc., qu'il faudra rapporter cette quantité d'azote.

de chaque aliment, on notait la quantité *totale absolue* d'azote ingérée par jour. L'expérience durait au moins 48 heures : on prenait la moyenne entre les ingestions du premier et du second jour. C'est cette moyenne qui entrait plus tard, comme numérateur, dans le coefficient uréique.

Quant aux urines du second jour (celui-là seul entrant en ligne de compte au point de vue de l'excrétion), on y dosait, non seulement l'urée, mais l'acide urique, les chlorures et l'acide phosphorique; enfin on notait la densité et la réaction<sup>1</sup>. On effectuait, comme on le voit, ce qu'on appelle en clinique une analyse complète.

Pour doser l'urée, on se servait de la méthode alcalimétrique; l'acide urique était précipité par l'acide chlorhydrique et pesé en nature; quant aux chlorures et aux phosphates, on les dosait, les premiers à l'aide du nitrate d'argent, les derniers avec la solution titrée d'urane<sup>2</sup>, en prenant les précautions indiquées par Neubauer et Vogel.

Voici un exemple qui fera mieux comprendre que toutes les explications la méthode adoptée :

| 2 Février 1883.          |        |                     |        |                           | Excrétion. |
|--------------------------|--------|---------------------|--------|---------------------------|------------|
| Ingestion <sup>3</sup> . |        |                     |        |                           |            |
| 2 œufs                   | pesant | 113 <sup>gr</sup> , | dosant | 2 <sup>gr</sup> ,46 d'Az. |            |
| Pain                     | —      | 370                 | —      | 4.58                      | —          |
| Viande                   | —      | 340                 | —      | 13.09                     | —          |
| Fromage                  | —      | 75                  | —      | 1.79                      | —          |
| Azote total ingéré       |        |                     |        | 21 <sup>gr</sup> ,92      |            |

Urines non examinées.

<sup>1</sup> Au point de vue de l'excrétion de l'acide urique, des chlorures et des phosphates, on n'a rien observé de particulier.

<sup>2</sup> Ces deux dernières solutions titrées, préparées avec le plus grand soin, avaient été vérifiées préalablement. Elles étaient exactes au troisième chiffre décimal près.

<sup>3</sup> Dans toutes les expériences dont le détail va suivre, on a ingéré 500 à 600<sup>cc</sup> de vin, ce qui représente 50 à 60 gram. d'alcool pur. Tous les résultats ultérieurs doivent donc être rapportés à une alimentation normale additionnée de 55 gram. d'alcool en moyenne.

3 Février.

Urines troubles. Volume 1100<sup>cc</sup>. Réaction acide. Densité 1030.

|         |                                                   |              |                                             |                            |       |
|---------|---------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|----------------------------|-------|
| 2 œufs  | pes. 98 <sup>gr</sup> , dos. 2 <sup>gr</sup> , 13 | Urée         | p. 1100 <sup>cc</sup> 31 <sup>gr</sup> , 70 | soit 14 <sup>gr</sup> , 79 | d'Az. |
| Pain    | — 357 — 4.42                                      | Ac. urique   | — 0.921                                     |                            |       |
| Viande  | — 355 — 13.70                                     | Chl. de sod. | — 13.2                                      |                            |       |
| Fromage | — 63 — 1.50                                       | An. phosph.  | — 2.8                                       |                            |       |

Azote total ingéré 21<sup>gr</sup>, 75      Azote total excrété 14<sup>gr</sup>, 79

Moyenne de l'Azote ingéré  $\frac{21.92 + 21.75}{2} = 21.83$

Azote excrété 14.79.

Coefficient uréique  $\frac{21.83}{14.79} = 1.4$

Enfin on représentait tous les résultats à l'aide d'un graphique qu'on trouvera à la fin de ce travail. On portait sur la ligne horizontale des longueurs proportionnelles au poids de l'azote ingéré, sur la ligne verticale des longueurs également proportionnelles au poids de l'azote éliminé sous forme d'urée.

I. NUTRITION NORMALE. Expérience du 30 Janvier 1883.

|                                     |                       |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Ingestion.                          | Excrétion.            |
| Azote ingéré 24 <sup>gr</sup> , 22. | Urines non examinées. |

Expérience du 31 Janvier.

|                                     |                                                                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ingestion.                          | Excrétion.                                                                                    |
|                                     | Urines troubles. Dépôt d'urates. Volume 1125 <sup>cc</sup> .<br>Densité 1030. Réaction acide. |
|                                     | —                                                                                             |
|                                     | Urée p. 1125 <sup>cc</sup> 33 <sup>gr</sup> , 1 soit 15 <sup>gr</sup> , 44 d'Az.              |
| Azote ingéré 21 <sup>gr</sup> , 03. | Acide urique — 0,925                                                                          |
|                                     | Chl. de sodium — 16,87                                                                        |
|                                     | An. phosph. — 2,86                                                                            |
|                                     | Azote uréique excrété 15 <sup>gr</sup> , 44                                                   |

Moyenne de l'Azote ingéré  $\frac{24.22 + 21.03}{2} = 22,62$

Azote excrété 15.44.

Coefficient uréique  $\frac{22.62}{15.44} = 1.46$

## II. NUTRITION NORMALE. Expérience du 5 Février.

|                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| Ingestion.                         | Excrétion.            |
| Azote ingéré 21 <sup>er</sup> ,03. | Urines non examinées. |

### Expérience du 6 Février.

|            |                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------|
| Ingestion. | Excrétion.                                                 |
|            | Urines troubles. Volume 1080 <sup>cc</sup> . Densité 1030. |
|            | Réaction acide.                                            |

|                                   |                |                       |                                                      |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
|                                   | Urée           | p. 1080 <sup>cc</sup> | 31 <sup>er</sup> ,25 soit 14 <sup>er</sup> ,58 d'Az. |
| Azote ingéré 21 <sup>er</sup> ,73 | Acide urique   | —                     | 0.621                                                |
|                                   | Chlor. de sod. | —                     | 12.96                                                |
|                                   | An. phosph.    | —                     | 2.74                                                 |

Azote uréique excrété 14<sup>er</sup>,58

Moyenne de l'Azote ingéré  $\frac{21.03 + 21.73}{2} = 21.38$

Azote excrété 14.58.

Coefficient uréique  $\frac{21.38}{14.58} = 1.46$ .

## III. NUTRITION NORMALE. 9 Février.

|                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| Ingestion.                         | Excrétion.            |
| Azote ingéré 21 <sup>er</sup> ,73. | Urines non examinées. |

### 10 Février.

|            |                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------|
| Ingestion. | Excrétion.                                              |
|            | Volume 1030 <sup>cc</sup> Réaction acide. Densité 1030. |

|                                   |                |                       |                                                     |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
|                                   | Urée           | p. 1030 <sup>cc</sup> | 31 <sup>er</sup> ,7 soit 14 <sup>er</sup> ,79 d'Az. |
| Azote ingéré 21 <sup>er</sup> ,92 | Acide urique   | —                     | 0.921                                               |
|                                   | Chlor. de sod. | —                     | 12.2                                                |
|                                   | An. phosph.    | —                     | 2.8                                                 |

Azote uréique excrété 14<sup>er</sup>,79

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré} \quad \frac{21.73 + 21.92}{2} = 21.82$$

Azote uréique excrété 14.79

$$\text{Coefficient uréique} \quad \frac{21.82}{14.79} = 1.47$$

#### IV. NUTRITION NORMALE. 10 Mars.

|                                   |                       |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Ingestion.                        | Excrétion.            |
| Azote ingéré 12 <sup>sr</sup> ,28 | Urines non examinées. |

11 Mars.

|                                   |                                                                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Ingestion.                        | Excrétion.                                                                      |
|                                   | Volume 1400 <sup>cc</sup> Réaction acide. Densité 1025.                         |
|                                   | —                                                                               |
|                                   | Urée p. 1400 <sup>cc</sup> 24 <sup>sr</sup> ,50 soit 11 <sup>sr</sup> ,52 d'Az. |
| Azote ingéré 17 <sup>sr</sup> ,62 | Acide urique — 0.490                                                            |
|                                   | Chlor. de sod. — 10.08                                                          |
|                                   | An. phosph. — 2.15                                                              |

Azote uréique excrété 11<sup>sr</sup>,52

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré} \quad \frac{12.28 + 17.62}{2} = 14.95$$

Azote uréique excrété 11.52

$$\text{Coefficient uréique} \quad \frac{14.95}{11.52} = 1.29$$

#### V. NUTRITION NORMALE. 2 Avril.

|                                  |                       |
|----------------------------------|-----------------------|
| Ingestion.                       | Excrétion.            |
| Azote ingéré 13 <sup>sr</sup> ,2 | Urines non examinées. |

3 Avril.

|                                 |                                                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Ingestion.                      | Excrétion.                                                                      |
|                                 | Volume 1400 <sup>cc</sup> Densité 1020. Réaction acide.                         |
|                                 | —                                                                               |
|                                 | Urée p. 1400 <sup>cc</sup> 21 <sup>sr</sup> ,30 soit 11 <sup>sr</sup> ,52 d'Az. |
| Azote ingéré 8 <sup>sr</sup> ,8 | Acide urique — 0.79                                                             |
|                                 | Chlor. de sod. — 9.90                                                           |
|                                 | An. phosph. — 1.92                                                              |

Azote uréique excrété 11<sup>sr</sup>,52

Moyenne de l'Azote ingéré  $\frac{13.2 + 8.8}{2} = 1.1$

Azote uréique excrété 9.97

Coefficient uréique  $\frac{11}{9.97} = 1.1$

# VI. NUTRITION NORMALE, 7 Avril.

Ingestion.  
Azote ingéré 7<sup>er</sup>,54

Excrétion.  
Urines non examinées.

8 Avril.

Ingestion.

Excrétion.

Volume 1050<sup>cc</sup> Réaction acide. Densité 1014.

|                                  |                |                       |                                                     |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
|                                  | Urée           | p. 1350 <sup>cc</sup> | 17 <sup>er</sup> ,01 soit 7 <sup>er</sup> ,92 d'Az. |
| Azote ingéré 5 <sup>er</sup> ,80 | Acide urique   | —                     | 0.30                                                |
|                                  | Chlor. de sod. | —                     | 8.10                                                |
|                                  | An. phosph.    | —                     | 2.34                                                |

Azote uréique excrété 7<sup>er</sup>,92

Moyenne de l'Azote ingéré  $\frac{7.54 + 5.80}{2} = 6.77$

Azote uréique excrété 7.97

Coefficient uréique  $\frac{6.77}{7.97} = 0.85$

# VII. NUTRITION NORMALE. 1<sup>er</sup> Mai.

Ingestion.  
16<sup>er</sup>,2

Excrétion.  
Urines non examinées.

2 Mai.

Ingestion.

Excrétion.

Volume 1250<sup>cc</sup> Densité 1018. Réaction acide.

|                                  |                |                       |                                                     |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
|                                  | Urée           | p. 1250 <sup>cc</sup> | 27 <sup>er</sup> ,52 soit 12 <sup>er</sup> ,8 d'Az. |
| Azote ingéré 14 <sup>er</sup> ,4 | Acide urique   | —                     | 0.40                                                |
|                                  | Chlor. de sod. | —                     | 11.37                                               |
|                                  | An. phosph.    | —                     | 2.03                                                |

Azote uréique excrété 12<sup>er</sup>,8

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré } \frac{16.2 + 14.4}{2} = 15.3$$

Azote uréique excrété 12.8

$$\text{Coefficient uréique } \frac{15.3}{12.8} = 1.19$$

#### VIII. NUTRITION NORMALE. 5 Mai.

Ingestion.

Excrétion.

17<sup>sr</sup>,2

Urines non examinées.

6 Mai.

Ingestion.

Excrétion.

Volume 1300<sup>cc</sup> Densité 1018. Réaction acide.

Urée p. 1300<sup>cc</sup> 24<sup>sr</sup>,93 soit 11<sup>sr</sup>,55 d'Az.

14<sup>sr</sup>,2 Acide urique — 0.62

Chlor. de sod. — 12.37

An. phosph. — 2.10

Azote uréique excrété 11<sup>sr</sup>,55

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré } \frac{17.2 + 14.2}{2} = 15.7$$

Azote uréique excrété 11.55

$$\text{Coefficient uréique } \frac{15.7}{11.55} = 1.32$$

#### IX. NUTRITION NORMALE. 20 Mai.

Ingestion.

Excrétion.

Azote ingéré 17<sup>sr</sup>,7

Urines non examinées.

21 Mai.

Ingestion.

Excrétion.

Volume 1000<sup>cc</sup> Densité 1030. Réaction acide.

Urée p. 1000<sup>cc</sup> 27<sup>sr</sup>,09 soit 12<sup>sr</sup>,6 d'Az.

Azote ingéré 18<sup>sr</sup>,3 Acide urique — 0.71

Chlor. de sod. — 11.20

An. phosph. — 1.92

Azote uréique excrété 12<sup>sr</sup>,6

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré} \quad \frac{17.7 + 18.3}{2} = 1.8$$

$$\text{Azote uréique excrété} \quad 12.6$$

$$\text{Coefficient uréique} \quad \frac{1.8}{12.6} = 1.42$$

#### X. NUTRITION NORMALE. 1<sup>er</sup> Juin.

Ingestion.  
Azote ingéré 2<sup>gr</sup>,7

Excrétion.  
Urines non examinées.

2 Juin.

Ingestion.

Excrétion.

Volume 1120<sup>cc</sup> Densité 1010. Réaction alcaline.

|                                 |                |                       |                                                    |
|---------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
|                                 | Urée           | p. 1120 <sup>cc</sup> | 13 <sup>gr</sup> ,97 soit 6 <sup>gr</sup> ,5 d'Az. |
| Azote ingéré 5 <sup>gr</sup> ,9 | Acide urique   | —                     | 0.631                                              |
|                                 | Chlor. de sod. | —                     | 9.73                                               |
|                                 | An. phosph.    | —                     | 2.33                                               |

Azote uréique excrété 6<sup>gr</sup>,5

$$\text{Moyenne de l'Azote ingéré} \quad \frac{2.7 + 5.9}{2} = 4.3$$

$$\text{Azote uréique excrété} \quad 6.5$$

$$\text{Coefficient uréique} \quad \frac{4.3}{6.5} = 0.66$$

Si nous dressons le tableau de toutes les expériences précédentes, voici les nombres que nous mettons en regard :

| Azote ingéré. | Azote uréique excrété. | Coefficient. |
|---------------|------------------------|--------------|
| 22.62         | 15.44                  | 1.46         |
| 21.38         | 14.58                  | 1.46         |
| 21.82         | 14.79                  | 1.47         |
| 14.95         | 11.52                  | 1.29         |
| 11.00         | 9.97                   | 1.1          |
| 6.77          | 7.97                   | 0.84         |
| 15.30         | 12.80                  | 1.19         |
| 15.70         | 11.55                  | 1.32         |
| 18.00         | 12.60                  | 1.42         |
| 4.3           | 6.50                   | 0.66         |

On peut remarquer sur ce tableau :

1° Que les coefficients uréiques sont à peu près constants lorsque la quantité d'azote ingérée est elle-même à peu près constante ;

2° Que le coefficient augmente ou diminue suivant que l'ingestion d'azote augmente ou diminue, elle aussi ;

3° Que le coefficient est supérieur à 1 tant que l'ingestion d'azote est supérieure à 11, que le coefficient est égal à 1 si la quantité d'azote est 10 environ. Enfin, quand l'ingestion tombe au-dessous de 10, le coefficient devient inférieur à 1.

Existe-t-il une relation simple entre les nombres qui représentent les coefficients uréiques ? En d'autres termes, peut-on représenter sur un graphique, à l'aide d'un schéma peu compliqué, les modifications qu'éprouve l'excrétion de l'urée lorsque, toutes conditions physiologiques égales d'ailleurs, l'ingestion de l'azote varie. Sur la planche n° II, on a porté suivant la ligne des  $x$  des longueurs proportionnelles aux poids de l'azote ingéré ; en  $y$ , on a tracé des longueurs proportionnelles aux excrétions ; il est facile de constater que tous les points ainsi déterminés dessinent une droite qui coupe en 5 l'axe<sup>1</sup> des  $y$ . L'équation d'une pareille droite est évidemment :

$$y - 5 = x \operatorname{tg} \alpha$$

en appelant  $\alpha$  l'angle que fait AB avec la ligne des  $x$ . Si on connaît  $x$ , c'est-à-dire la quantité d'azote ingérée, il est facile de connaître  $y$ , c'est-à-dire le poids de l'azote excrété. Une simple division donne immédiatement la valeur du coefficient uréique correspondant.

La discussion de l'équation, aussi bien que l'inspection du tracé, conduisent à une conséquence qui paraît singulière. Pour que  $x$  soit nul, il faut que  $y-5$  soit égal à 0, c'est-à-dire que  $y = 5$ ,

<sup>1</sup> Pour comprendre tout ce qui va suivre, il est nécessaire d'avoir sous les yeux la planche n° II.

ce qui s'énonce en disant que, l'ingestion d'azote étant nulle, c'est-à-dire à l'état d'inanition, la quantité d'azote excrétée est 5 gram.

L'expérience peut-elle vérifier les résultats prévus par les données théoriques ? Pour m'en assurer, je me suis soumis à une abstinence complète pendant quarante-huit heures. Analysant les urines du second jour, j'y ai trouvé 11<sup>gr</sup>,18 d'urée, c'est-à-dire 5<sup>gr</sup>,2 d'azote, ce qui confirme bien les prévisions de la théorie.

Je dois à la bienveillance du D<sup>r</sup> Darier la communication d'un fait qui semble tout d'abord en contradiction avec les assertions précédentes. Le D<sup>r</sup> Jeanneret, après une abstinence complète, prolongée pendant quarante-huit heures, a excrété le second jour 16<sup>gr</sup>,9 d'urée, c'est-à-dire 7<sup>gr</sup>,5 d'azote ; ce chiffre dépasse notablement le nombre cité plus haut, mais il s'explique facilement quand on sait que le D<sup>r</sup> Jeanneret pesait la veille de l'expérience 78 kilogr., ce qui représente un poids bien supérieur à la moyenne.

Du reste, l'équation que j'ai donnée précédemment m'est tout à fait personnelle, en ce sens que le nombre 5 et la valeur de l'angle <sup>1</sup>  $\alpha$  peuvent être différents chez un autre sujet ou chez le même individu, quand les conditions physiologiques varient. Néanmoins, je crois que la forme générale de l'équation est constante, et qu'on peut représenter les rapports de l'ingestion et de l'excrétion uréique par la formule :

$$y \pm n = x \operatorname{tg} \alpha$$

$n$  et  $\alpha$  ayant des valeurs différentes suivant les sujets, valeurs que l'expérience seule peut déterminer.

De ce que l'organisme excrète 5 gram. d'azote à l'état d'ina-

<sup>1</sup>  $\alpha = 56^{\circ}$  environ.

nition, il ne s'ensuit pas qu'il les excrétera toujours pendant toute la durée de l'abstinence jusqu'au phénomène qui en est le terme fatal, la mort.

Ici, il faut distinguer deux périodes de l'inanition : la première est éminemment physiologique. L'économie vit aux dépens de ses réserves nutritives ; elle consomme ses propres tissus, mais l'organisme continue à fonctionner normalement. Pendant toute cette période, dont il est difficile d'évaluer la durée, l'excrétion de l'azote est soumise aux lois que la théorie prévoit et que l'expérience confirme, comme je l'ai montré plus haut, c'est-à-dire que le chiffre de cette excrétion ne tombe pas au-dessous de 5 gram., et ce nombre minimum, qui représente l'un des produits de la combustion de l'organisme par l'organisme lui-même, pourrait s'appeler le *coefficient d'auto-combustion*.

Mais l'économie ne peut pas faire longtemps les frais de sa propre activité ; elle devient alors le siège de certains troubles nutritifs qui entrent dans la grande classe des maladies dont Bouchard a récemment esquissé la physionomie générale : les maladies par ralentissement de nutrition. Dès ce moment, la seconde phase de l'inanition est constituée, phase éminemment pathologique dont les accidents évoluent avec les caractères propres aux phénomènes morbides, en entraînant à leur suite tout un cortège de symptômes.

A cette seconde période de l'inanition, les propositions déjà établies ne s'appliquent pas. Elles ne sont applicables que dans les limites très étroites de l'activité physiologique.

Ainsi restreintes, elles peuvent servir de conclusion à la troisième et dernière partie de ce travail, si on les exprime de la façon suivante :

1° A l'état normal et sous l'influence d'une nutrition également normale, le coefficient uréique varie entre certaines limites, en raison directe de la quantité d'azote ingérée.

2° Il est facile de représenter la variation du coefficient en fonction de l'ingestion, soit sur un tracé, soit à l'aide d'une formule générale dont l'un des termes peut varier d'un sujet à l'autre.

3° Cette formule fait prévoir (et l'expérience vérifie cette prévision) qu'à l'état d'*inanition physiologique* le chiffre de l'excrétion uréique ne tombe pas au-dessous de 5 gram. d'azote.

4° Ce nombre minimum peut s'appeler le *coefficient d'auto-combustion*. Il exprime la quantité d'azote excrémentitiel qui provient de la combustion des seuls tissus organiques.

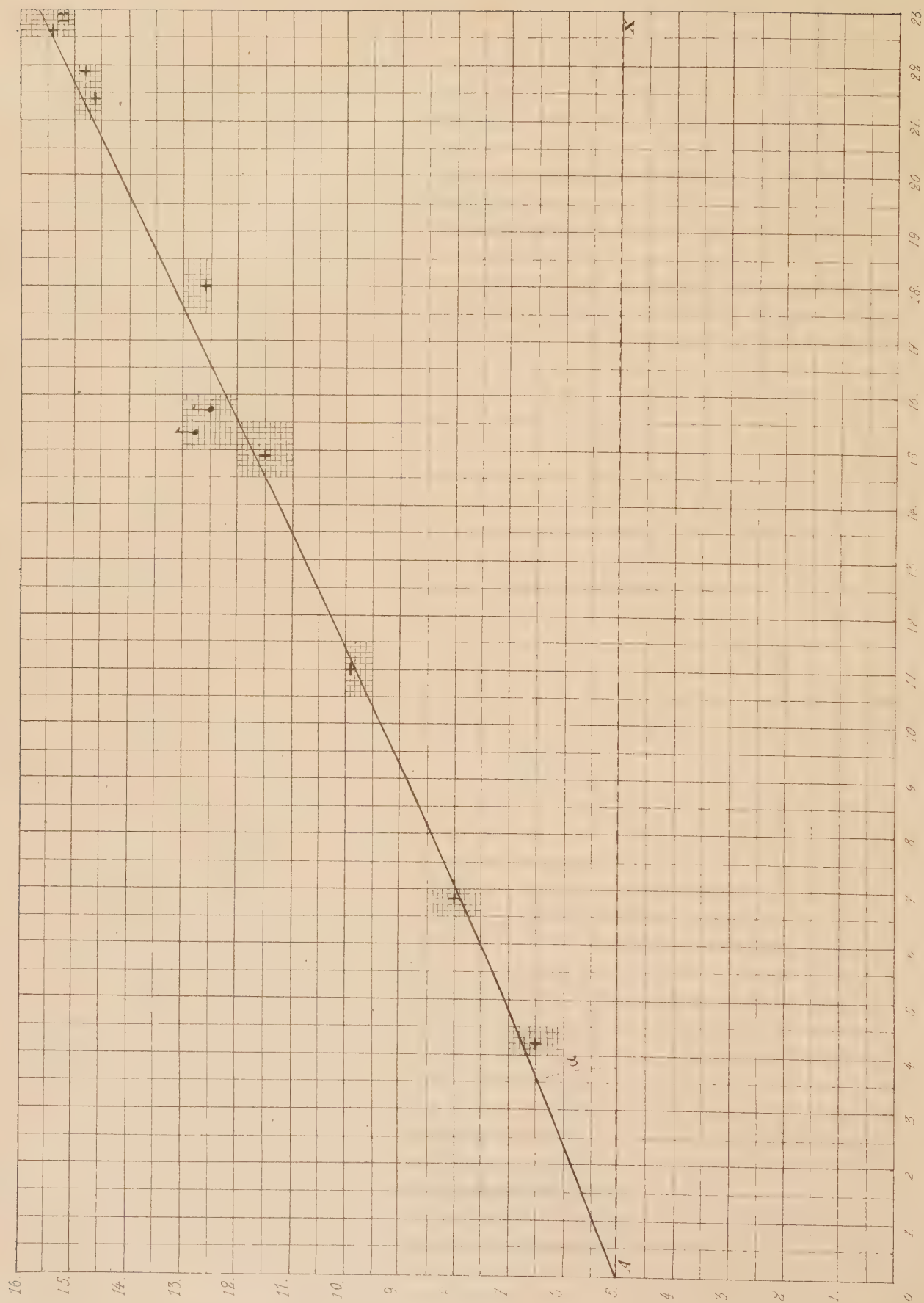
Vu :  
Le Président-Censeur,  
MOITESSIER.

Vu, bon à imprimer,  
Le Doyen,  
J. BENOIT.

Permis d'imprimer.  
Le Recteur de l'Académie.  
G. CHANCEL.

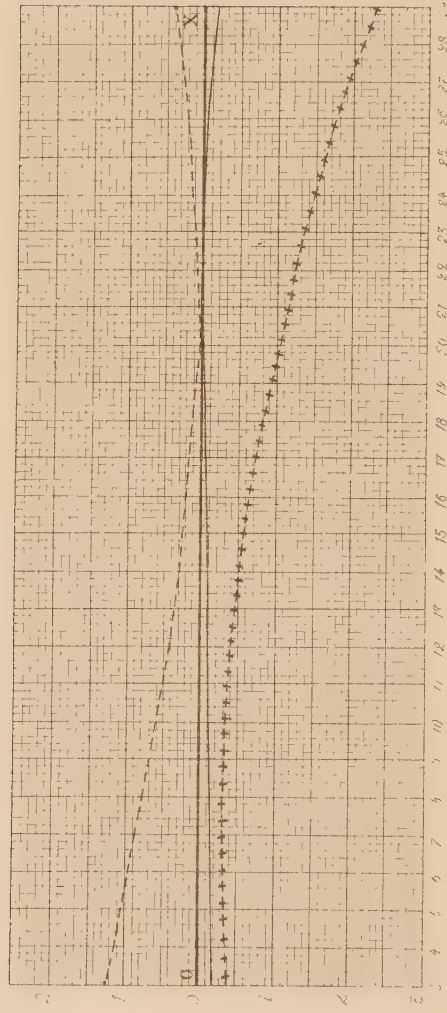






Schema représentant les variations de l'Azote uréique sous l'influence des variations de l'Azote ingéré.





*Courbes des erreurs commises dans les dosages d'urée pure.*

- 1° Avec la méthode de Liebig
- 2° Avec la méthode Nesslerométrique
- 3° Avec la méthode d'Esbach

## NOTICE EXPLICATIVE DES PLANCHES.

PLANCHE I. — On a porté sur la ligne horizontale des longueurs proportionnelles aux richesses des diverses solutions d'urée. Les chiffres de la ligne verticale représentent les valeurs des erreurs, positives ou négatives, que l'on commet quand on adopte l'un des trois procédés.

Si les trois procédés étaient théoriquement exacts vis-à-vis de toutes les solutions d'urée, les trois courbes se confondraient avec la droite OX dans toute leur longueur.

Si l'on veut savoir par exemple comment se comportent les trois procédés de dosage qui ont été étudiés, vis-à-vis d'une solution d'urée à 7 gram. par litre, il est facile de se reporter à la Planche I et de constater que la méthode de Liebig donne un chiffre trop fort de 0<sup>gr</sup>,850, la méthode alcalimétrique un nombre trop faible de 0<sup>gr</sup>,120 environ ; enfin, si on adoptait le procédé d'Esbach, l'erreur négative serait de 0<sup>gr</sup>,300.

Ces courbes montrent bien : 1<sup>o</sup> que l'exactitude d'un même procédé n'est pas constante quand on opère sur des solutions d'urée pure de richesse variable ; 2<sup>o</sup> que la méthode de Liebig donne des résultats trop forts ; 3<sup>o</sup> la méthode alcalimétrique et le procédé d'Esbach, des chiffres trop faibles, quoique la première se rapproche beaucoup plus de la vérité.

Enfin ce graphique peut servir à corriger les résultats obtenus dans une analyse.

PLANCHE II. — Les nombres inscrits sur la ligne horizontale représentent les quantités d'azote ingérées ; les chiffres de la ligne verticale figurent le poids de l'azote excrété sous forme d'urée. Les signes  $\perp$  sont les points donnés par l'expérience et qui ont servi à déterminer la droite AB.

L'angle BAx est l'angle  $\alpha$  qui entre, comme on sait, dans l'équation de la droite AB ( $\alpha$  est égal ici à 56° environ).

$$y - 5 = x \operatorname{tg} \alpha.$$

Au-dessus de la droite AB se trouvent deux points qui s'en écartent un peu ; ils sont indiqués par des signes spéciaux : ce sont les résultats de deux expériences dans lesquelles on avait cherché à modifier l'excrétion uréique à l'aide de 5 gram. de nitrate de potasse, une première fois, et de 0<sup>gr</sup>,30 de pepsine, une seconde. On voit qu'à l'état *physiologique* ces deux médicaments n'exercent pas une grande influence sur l'élimination urinaire de l'azote.

---



# QUESTIONS TIRÉES AU SORT

AUXQUELLES LE CANDIDAT RÉPONDRA VERBALEMENT

(Arrêté du 22 mars 1842.)

---

## **Chimie médicale et Pharmacie.**

La cause de la fermentation de l'urine et les produits de cette fermentation.

## **Physique médicale.**

Des applications de l'électricité à la médecine.

## **Botanique et Histoire naturelle médicale.**

Quelles sont les conditions physiologiques et physiques de la germination ?

## **Anatomie.**

Décrire les muscles de la langue.

## **Anatomie Pathologique et Histologie.**

De la terminaison des nerfs dans les muscles.

## **Physiologie.**

De la sécrétion urinaire.

## **Pathologie médicale ou interne.**

Diagnostic différentiel de l'érythème et de l'érysipèle.

## **Pathologie chirurgicale ou externe.**

De la pustule maligne.

## **Thérapeutique et Matière médicale.**

Des différentes préparations de l'opium.

**Opérations et Appareils.**

De la désarticulation du coude.

**Médecine légale et Toxicologie.**

De l'empoisonnement par les champignons.

**Hygiène.**

Des sources de l'intoxication plombique.

**Accouchements.**

Quelles sont les influences de l'avortement sur l'avenir de la femme ?

**Clinique interne.**

Des récidives dans les fièvres éruptives.

**Clinique externe.**

Les maladies du sinus maxillaire.

**Clinique des maladies mentales et nerveuses.**

Du délire des actes chez les aliénés.

---

**Titre de la Thèse à soutenir.**

Du Dosage et de la production physiologique de l'Urée.

---

## SERMENT.

---

*En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés. et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!*

---

